UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1914 — N° 2

Travail du Laboratoire de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine d'Alger (M. le Professeur HÉRAIL)

CONTRIBUTION
à l'étude des
Antiseptiques des Voies Urinaires
et spécialement de
L'AMPHOTROPINE
(Camphorate d'hexaméthylènetétramine)

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 27 Janvier 1914

PAR

Raymond DELMAS
Pharmacien de Première Classe
Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse (Concours de Physique)
Né à St-Gervais-sur-Mare (Hérault), le 10 Août 1879

MEMBRES DU JURY :

MM. HÉRAIL, Professeur de matière médicale et de thérapeutique. — *Président.*
SOULIÉ, Professeur de pathologie générale et microbiologie. — *Juges.*
CABANES, chargé des fonctions d'agrégé. — *Juges.*
LOMBARD, chargé des fonctions d'agrégé. — *Juges.*

ALGER
IMPRIMERIE AGRICOLE F. MONTÉGUT
12, Rue Charras (Carrefour de l'Agha)

1914

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1914 — N° 2

Travail du Laboratoire de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine d'Alger (M. le Professeur HÉRAIL)

CONTRIBUTION
à l'étude des
Antiseptiques des Voies Urinaires
et spécialement de
L'AMPHOTROPINE
(Camphorate d'hexaméthylènetétramine)

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 27 Janvier 1914

PAR

Raymond DELMAS
Pharmacien de Première Classe
Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse (Concours de Physique)
Né à St-Gervais-sur-Mare (Hérault), le 10 Août 1879

R. UNIV.
BLIOTHEEK
LEIDEN

MEMBRES DU JURY :

MM. HÉRAIL, Professeur de matière médicale et de thérapeutique. — *Président.*
SOULIÉ, Professeur de pathologie générale et microbiologie. — *Juges.*
CABANES, chargé des fonctions d'agrégé. — *Juges.*
LOMBARD, chargé des fonctions d'agrégé. — *Juges.*

ALGER
IMPRIMERIE AGRICOLE F. MONTÉGUT
12, Rue Charras (Carrefour de l'Agha)

1914

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. CURTILLET, (✻, I. ✪).
ASSESSEUR ..... TRABUT (✻, I. ✪, O. ❁).

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	WEBER (I. ✪).
Anatomie pathologique		POUJOL (I. ✪)
Physiologie		REY (✻, I. ✪).
Clinique médicale		ARDIN-DELTEIL (I. ✪).
Clinique chirurgicale		VINCENT (I. ✪).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées		BRAULT (✻ I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie		CURTILLET (✻, I. ✪).
Clinique obstétricale		ROUVIER (✻ I. ✪).
Clinique ophtalmologique		CANGE (A. ✪).
Chimie médicale et toxicologie		MALOSSE (I. ✪ ⊛).
Physique médicale et biologique		X...
Pharmacie		BATTANDIER (I. ✪).
Matière médicale et thérapeutique		HÉRAIL (I. ✪).
Histoire naturelle médicale et parasitologie		TRABUT (✻I.✪MA.O❁)
Pathologie générale, microbiologie		SOULIÉ (I. ✪).
Hygiène et médecine légale		CRESPIN (I. ✪).
Histologie		ARGAUD (I. ⊛).

CHARGÉ DE COURS

Chimie biologique ..... M. SAMBUC (I. ✪).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine générale	MM.	GILLOT (I. ✪),
Physiologie		BATTEZ.

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Anatomie et physiologie	MM	LEBLANC (A. ✪).
Pathologie et clinique externes et clinique obstétricale		E. CABANES (A. ✪). FUSTER.
Chimie et physique		MALOSSE (A. ✪).
Pharmacie et matière médicale		MUSSO.
Section de médecine générale		RAYNAUD.
Section de chirurgie		LOMBARD.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur HÉRAIL

Professeur de matière médicale et de thérapeutique

Il nous inspira le sujet de ce travail. Il ne nous ménagea ni son temps, ni ses conseils et son concours nous a été précieux pour l'achèvement de notre tâche.

Nous avons trouvé dans son infinie bienveillance un grand soutien dans un tournant dangereux de notre existence ; qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur VINCENT

Professeur de Clinique chirurgicale

Avec nos sincères remerciements pour la bienveillance avec laquelle il nous permit de faire nos essais cliniques dans son service.

A Monsieur le Professeur SOULIÉ

Professeur de Pathologie générale et de Microbiologie

Ses leçons de microbiologie ont contribué pour beaucoup à notre instruction médicale.

A Monsieur le Professeur ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique médicale

dont les cliniques distinguées et savantes nous furent d'un charme inoubliable.

A Monsieur le Professeur ARGAUD

Professeur d'Histologie

qui fut toujours pour nous d'une sollicitude si bienveillante.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER

INTRODUCTION

Dans le domaine des maladies des organes urinaires, où l'action des bactéries a été reconnue nuisible à un moment relativement récent et a été appréciée à sa juste valeur, l'emploi des antiseptiques internes s'est naturellement imposé de lui-même

Mais nous en avons déjà trop dit pour ne pas nous sentir obligé de rassurer nos chers et réputés maîtres en chirurgie, qui nous feront l'honneur de lire ou de juger notre thèse.

Nous nous en voudrions éternellement qu'ils aient pu croire ,même dans l'éclair d'un soupçon, que l'antisepsie médicale allait être opposée à l'antisepsie chirurgicale.

Fidèle aux principes de notre maître, Monsieur le Professeur Vincent, nous n'ignorons pas que c'est dans la lutte locale *que le traitement des infections affirme sa puissance; la pratique de la chirurgie ne cesse de le démontrer. Elle seule supprime la cause ou l'un des effets de la maladie. Les moyens dont elle dispose aujourd'hui nous donnent la possibilité d'aller poursuivre les agents pathogènes et d'agir sur les lésions qu'ils provoquent, à peu près dans toutes les parties de l'appareil urinaire.*

L'intervention locale est nécessaire, nous devons beaucoup lui demander.

Mais la lutte n'est pas toujours sans péril.

Les catastrophes qui, trop souvent, ont succédé au

cathétérisme explorateur, en particulier chez les calculeux infectés ou intoxiqués, sont malheureusement trop nombreuses et nous savons que le seul moyen de se mettre en garde contre les accidents infectieux de la dilatation consiste à « modifier le contenu de la vessie »,

Il faut préparer soigneusement la vessie.

Et si tous les chirurgiens n'ont trouvé des garanties suffisantes « que dans l'introduction des solutions antiseptiques », quel est celui d'entre eux qui a négligé, dans la préparation des malades à l'opération, les antiseptiques pris par la bouche ou introduits par injection sous-cutanée?

Albarran et Guyon n'ont jamais négligé l'action adjuvante des diurétiques et des antiseptiques, et durant notre stage dans le service de chirurgie de M. le Professeur Vincent, nous avons constaté avec quelles précautions on administrait l'urotropine, pour rendre les urines plus propres et moins septiques.

M. Guiard lui-même, dans son livre sur le traitement du prostatisme, ne reconnaissait-il pas l'importance des antiseptiques internes, quand il écrivait : « Nous ne devons pas pourtant abandonner tout espoir de réaliser l'antisepsie des voies urinaires par une médicamentation interne et d'en obtenir d'excellents résultats thérapeutiques, Je dois même réserver une mention spéciale à un nouveau produit, l'urotropine, que le professeur Nicolaïer a eu le grand mérite d'introduire dans le traitement des affections inflammatoires de la vessie et de l'urètre.

Nous pouvons ranger ce médicament au premier rang de ceux qu'il convient d'utiliser chez les prostatiques infectés; les résultats que j'en ai obtenus sont très satisfaisants; mais si nombreux et si surprenants que soient les bons effets qu'il exerce, ils ne sont pas constants et il existe, en dehors de la tuberculose,

quelques observations dans lesquelles son action est restée complètement impuissante ».

Donc, malgré que la thérapeutique des maladies urinaires doive être surtout locale, il ne serait pas clinique de dédaigner les ressources du traitement médical; il le serait encore moins de lui demander autre chose que ce qu'il est possible d'en attendre.

Nous nous préoccupons, pour toutes ces raisons, de poser comme prémisses, au début de notre travail sur « l'antisepsie des voies urinaires par l'amphotropine », *que nous n'avons pas la prétention ou l'illusion de présenter « le remède spécifique », et nous insistons encore pour qu'on ne se méprenne pas sur notre véritable effort.*

Le véritable remède spécifique ne pourrait venir que de la réalisation des belles espérances qu'autorise l'étude des sérums anti-toxiques.

En attendant le chimiste de génie qui nous permettra de guérir tous les processus infectieux d'emblée, contentons-nous de nous demander et de rechercher s'il n'y a pas un médicament des voies urinaires qui, par le renforcement, l'élévation respective du principe actif, s'impose à l'attention du chirurgien, mieux que ne l'a fait encore aucun autre, et pour poser définitivement la question, s'il n'y a pas un médicament qui possède, au point de vue clinique, des propriétés qui le placent au-dessus de tous les désinfectants urinaires connus, aussi bien dans son action subjective que dans son action objective, en ce qui concerne son action thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

Les Antiseptiques Urinaires

La découverte de l'infection urinaire devait ouvrir un champ illimité d'expériences aux chimistes biologiques. Il était dans la logique des choses que l'on ait voulu immédiatement déduire de la connaissance des microbes l'indication de les atteindre au sein de l'organisme, en leur opposant des agents capables de les détruire.

L'appareil urinaire est, en effet, le réceptacle principal des agents et des produits de l'infection.

Depuis le *Micrococcus ureæ* de Pasteur et Van Tieghem, jusqu'au *Bacterium coli,* les auteurs qui ont étudié les urines pathologiques ont cité plus de trente espèces microbiennes.

Max Melchior, de Copenhague, décrit deux espèces nouvelles, le *Diplococcus ureæ liquefaciens* et le *Septobacillus anthracoides.*

Mais citons les plus intéressantes seulement. Ce sont d'abord les microcoques habituels de la suppuration : *Staphylococcus pyogenes aureus, albus, citreus,* et le *Streptocoque pyogène.*

L'*Aureus* (Brunner, Michaélis, Albarran, Doyen, Rovsing) et le *Streptocoque* (Albarran), tiennent le premier rang.

Citons encore l'*Urobacillus liquefaciens septicus,*

découvert par Krogius, et une *bactérie, non liquéfiante* dont le rôle est vraiment prépondérant dans l'infection urinaire, ainsi que l'ont établi Hallé et Albarran.

Découverte par Bouchard (1879), cette bactérie bacillaire a été de nouveau vue par Clado (1887).

Cet auteur, qui croyait qu'elle n'avait été décrite par aucun observateur, l'étudia très exactement; il démontra ses qualités pathogènes chez les animaux et lui donna le nom de *bactérie septique de la vessie.*

Hallé (1887), puis Albarran et Hallé (1888), et Albarran (1889), dans une série de recherches cliniques, la qualifièrent de *bactérie pyogène.*

C'es ce même organisme qui est désigné par Rovsing (1889), sous le nom de *Coccobacillus ureæ pyogenes,* et par Chabrié, dans une note inspirée par Bouchard (1892), sous le nom d'*Urobacillus non liquefaciens septicus.* Cet organisme a perdu cette trop riche synonymie depuis que son identité a été reconnue.

On sait qu'en 1891, les recherches simultanées de Morelle, Krogius, Achard, Renaud, Rebbaud, ont permis d'y reconnaître tous les caractères du *Bacterium coli commune.*

L'importance du rôle de cette bactérie dans l'infection urinaire est aujourd'hui nettement établie.

La flore microbienne des urines infectées est d'ailleurs extrêmement variable, et il faut surtout tenir compte *des associations* qui sont la cause des plus grandes complications.

Le gonocoque et le bacille tuberculeux enfin déterminent des lésions trop spéciales pour qu'on les fasse entrer dans le cadre ordinaire des infections, et leur pathogénie mérite une place particulière.

Quand nous aurons mentionné l'infection de l'appareil urinaire au cours des maladies infectieuses, les recherches de Hueter et Thomaso (*diphtérie*),

celles de Weyet (*variole*), de Mewski, Hogges, Jannsen, Oppenheim, Brunner (*varicelle*), Cornil et Babès, Allkinson, Sorrensen, Perret (*scarlatine*), Cornil, Denucé, Gaucher (*érisypèle*), Capitan, Charpentier (*fièvre puerpérale*), Leitz, Neuman, Karlinski (*fièvre typhoïde*), Caussade, Klobs (*pneumonie*);

Quand nous aurons parlé de l'*infection ascendante du rein chez les urinaires*, si bien étudiée par Albarran, Hallé, Morelle, ainsi que de *l'infection descendente*, de l'infection du tissu cellulaire, aussi bien que des parties constituantes de l'appareil urinaire, nous en aurons assez dit pour comprendre combien il était naturel que l'instinct du chimiste fut stimulé et l'amenât à faire tous ses efforts pour arriver à trouver un médicament susceptible d'opposer la plus solide barrière à cette œuvre microbicide dont nous venons de parler.

Aussi, a-t-on vu défiler toute une série brillante de médicaments qui furent d'abord accueillis avec optimisme par le corps médical, comme tous les médicaments qui doivent leur raison d'être à l'empirisme clinique.

Mais les premiers résultats ne résistèrent pas longtemps à une critique judicieuse et vigilante, et l'on attira bientôt l'attention sur les actions nocives de certains principes qui se produisent avant et après leur administration acceptée avec enthousiasme au début. Car l'estomac des urinaires n'est pas toujours prêt à subir les actions médicamenteuses et le rein peut, lui aussi, en souffrir,

Il y eut alors d'admirables efforts, qui avaient pour but le renforcement du principe actif, sans toutefois porter préjudice aux cellules ou à l'organisme sur lesquels ils doivent agir.

La première condition, en effet, pour qu'un antiseptique interne soit utilisable, c'est qu'il n'attaque pas la vitalité des éléments normaux, en attaquant

celle des éléments pathogènes, condition d'autant plus inéluctable que l'antiseptique s'attaque à des élements plus importants au point de vue de la vie, comme ceux du système nerveux, du sang et des vaisseaux. On le comprend du reste, si l'on songe que les *antiseptiques vrais sont des poisons énergiques* et que, pour faire de *l'antisepsie interne absolue,* il faudrait imprégner l'organisme entier de l'agent microbicide, imprégnation que rend difficile ou même impossible la délicatesse extrême de certains éléments anatomiques.

On ne saurait s'étonner que des expériences *in vitro* ne puissent faire préjuger en rien de l'action de l'*antiseptique in vivo.*

Ainsi donc, comme le disait très bien A. Robin, en matière d'antisepsie cellulaire, d'*antisepsie intérieure,* on ne peut pas conclure du laboratoire à la clinique.

Cependant, malgré ces difficultés essentielles, qui semblaient devoir rendre stériles les efforts des chimistes, on ne peut que reconnaître la manière brillante dont furent faits les premiers essais, dans le domaine de l'urologie.

Et il va nous suffire de passer en une revue sommaire les *premiers antiseptiques urinaires* accueillis avec faveur.

Nous rencontrons d'abord *l'acide salicylique* et son dérivé, *le salol,* qui furent considérés comme les médicaments les plus actifs au point de vue *urologique,* jusqu'au moment où, grâce à l'introduction de l'urotropine dans la thérapeutique des maladies des voies urinaires, l'*hexaméthylènetétramine* et quelques-uns de ses dérivés règnent tout à fait sur le domaine de l'urologie,

L'acide salicylique (acide orthoxybenzoïque) $C^7 H^6 O^3 = O H^2 — C^6 H^4$, existe naturellement dans la *reine des près* d'où Piria l'avait extrait dès 1839, et dans l'essence de Wintergreen (du *Gaultheria procum-*

bens); mais on le prépare chimiquement. C'est son pouvoir antiseptique et antifermentatif qui frappa d'abord les esprits.

Une trace d'acide salicylique en effet suffit pour empêcher le glucose de fermenter au contact de la levure et Kolbe avec Buchholtz ont montré qu'une solution à 1/1.000 suffisait pour arrêter le développement spontané des bactéries *in vitro*.

Toutefois, d'après Vallin, cete action suspensive sur les ferments et les microbes, est souvent temporaire. Les bactéries s'habituent facilement à ce nouveau milieu. Aussi dans l'expérimentation sur les reins et les urines, n'a-t-on pu noter comme résultat appréciable qu'une *augmentation de l'urée et de l'acide urique* (Blanchier, Byasson). L'acide carbonique ne serait pas modifié. Ces minces avantages ne pouvaient compenser le danger de l'apparition de l'*albuminurie* qu'on a parfois notée en même temps que de l'œdème (Lürmann) et de l'*hématurie*.

On ne s'arrêta pas longtemps à l'acide salicylique, comme médicament urinaire, et on eut recours à son dérivé, le salol.

Le *salol* (*salicylate de phényle, éther phénylsalicylique*), est une combinaison de 60 parties d'acide salicylique et de 40 de phénol. C'est une poudre blanche cristalline, d'odeur aromatique pénétrante, de saveur légèrement amère et aromatique, insoluble dans l'eau et la glycérine, soluble dans 10 parties d'alcool, l'éther, le chloroforme, les huiles fixes, les essences, la vaseline liquide. Il se liquéfie par trituration avec le camphre. Sous l'influence des alcalis caustiques, le salol se décompose en deux sels : salicylate et phénate.

Le salol se décompose dans l'intestin sous des influences diverses, en *acide salicylique* et en *phénol*, tous deux absorbables par la muqueuse intestinale. Le dédoublement se reconnaît à la présence de l'acide

salicylique dans l'urine, qui prend une coloration violette par addition de quelques gouttes de perchlorure de fer. Sa cause la plus importante paraît être la présence du suc pancréatique (Nencki). Cependant Gley l'a vu se produire chez des chiens privés de pancréas. Il se traduit encore sous l'influence des microbes de l'intestin. Le dédoublement peut ne pas se produire chez un animal à jeûn, alors que chez le même animal, il s'était produit quand le salol avait été administré après un repas.

L'élimination de l'acide salicylique du salol ne commence qu'une heure et demie à deux heures après l'ingestion du salol.

Toutes ces circonstances expliquent que les effets du salol soient variables et inconstants.

Aussi *Guyon affirme qu'on ne peut compter sur le salol à l'intérieur pour réaliser l'antisepsie des voies urinaires.*

S'il est vrai qu'il peut modifier les urines septiques dans la blennorragie et agir sur la disparition de la douleur, son inconstance et sa subordination à un dédoublement variable ont obligé les médecins à l'employer avec une certaine réserve.

De plus, il ne faut pas oublier qu'à une dose relativement élevée, il peut produire une dégénérescence graisseuse des reins, comme l'a montré Hesselbach, ainsi que des phénomènes d'hypothermie.

Les résultats thérapeutiques obtenus avec *le salol* et *l'acide salylique* ne résistèrent pas longtemps à une critique vigilante; l'inconstance de leur action et leurs effets parfois nocifs les firent éliminer du domaine de l'urologie.

Actuellement, le salol n'est guère employé à l'intérieur que dans les infections des voies biliaires et à l'extérieur, comme l'iodoforme.

On substitua à l'acide salicylique et au salol, des

antiseptiques urinaux plus actifs. Voici les principaux qui sont à considérer ici.

Nous avons à citer :

l'*acide camphorique,*

l'*urotropine* (Schering),

l'*helmitol* (Bayer),

la *borovertine* (Anilinfabriken, Berlin),

l'*hexamétine* (Dr Buday, Budapest).

1° *Urotropine* ou *hexaméthylènetétramine* $(CH^2)^6$ $(AzH^2)^4$.

Le mérite de l'introduction dans la thérapeutique de ce médicament précieux revient à Bardet et Trillat qui l'ont étudié en 1894, sous le nom de *formine.*

C'est le docteur Nicolaïer qui introduisit en urologie ce médicament, sous le nom d'*urotropine.*

L'hexaméthylènetétramine s'obtient en faisant agir l'*ammoniaque* sur la *formaldéhyde* ; il se forme une base qui, malgré ses propriétés antiseptiques importantes, est non irritante et est administrée sans aucun danger par voie interne.

Cette base agit dans l'organisme en dégageant de la formaldéhyde à la température du corps.

Ses réactions chimiques, et en particulier ses réactions colorantes semblent être les mêmes que celles de la formaldéhyde.

Elle agit comme antiseptique des voies urinaires en améliorant les symptômes inflammatoires et douloureux; *mais son action ne se maintient* qu'autant qu'on en continue l'*administration.*

D'après Richardson M.-W. et Horton-Smith (Londres), elle peut être utilisée dans la fièvre typhoïde lorsqu'il y a bactériurie intense, mais elle est impuissante à la faire disparaître totalement.

2° *Helmitol* (Bayer) ou *anhydrométhylène citrate d'hexaméthylènetétramine.*

[C^7 H^8 O^7 $(CH^2)^6$ Az^4]. C'est un dérivé de l'hexaméthylènetétramine qui, par suite de sa teneur en acide anhydrométhylène citrique, n'est pas à dédaigner, car sa puissance de désinfection est plus élevée que celle de l'hexaméthylènetétramine simple.

Les expériences nombreuses de M. le Professeur Rouvier, à la Maternité d'Alger, sont absolument concluantes. L'helmitol s'est toujours comporté comme un désinfectant de premier ordre dans de multiples cas d'éclampsie et d'infection puerpérale.

3° La *borovertine,* qui est une combinaison de l'hexaméthylènetétramine avec l'acide borique, ne paraît présenter, au point de vue clinique, aucun avantage sur l'hexaméthylènetétramine simple, mais son élimination est de plus longue durée.

4° L'*hexamétine* est également un dérivé de l'hexaméthylènetétramine, et possède sur les préparations similaires l'avantage d'être légèrement soluble et celui d'être légèrement sapide par suite de sa teneur en tartrate de sodium.

Il faut encore citer : l'*hétraline,* la *cystopurine.*

L'hexaméthylènetétramine et tous ses dérivés que nous venons de citer, possèdent comme propriété générale, de se décomposer spontanément dans les voies urinaires en formaldéhyde, qui exerce ces propriétés désinfectantes en entravant à petites doses le développement des bactéries, et en détruisant les bactéries, par l'emploi de doses élevées.

L'hexaméthylènetétramine possède en outre une action sédative et dissolvante de l'acide urique.

Outre ce groupe actif de l'hexaméthylènetétramine, l'urologie possède encore dans l'*acide camphorique* un antiseptique énergique qui, malgré ses inconvénients parfois, n'a jamais été perdu de vue par les cliniciens.

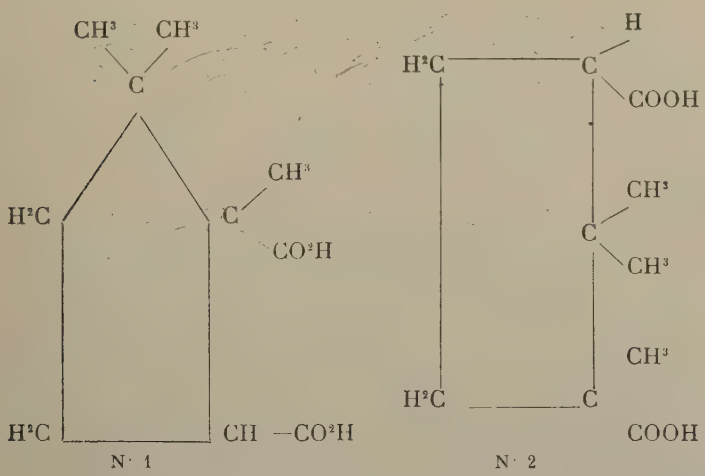
Le docteur Solacroup, dans sa thèse sur le camphorate de pyramidon (Alger 1910), a fait ressortir l'action de l'acide camphorique sur les produits solubles septiques des sueurs des phtisiques.

L'acide camphorique se prépare par oxydation du camphre avec l'acide azotique (Frânkel).

La formule chimique est :

$$C^8\ H^{14}\ (CO.\ OH)^2$$

Cette formule peut se décomposer selon qu'on admet la théorie de Friedel ou celle de Bouseault, de la façon suivante :



N. Lüders prétend qu'il a sur le camphre l'avantage d'exercer une action moins excitante et aussi une influence paralysante sur les leucocytes à l'intérieur des vaisseaux, ce qui empêche l'inflammation des vaisseaux eux-mêmes.

Le docteur Remète, a constaté qu'il possède une influence régénératrice surprenante sur les épithéliums.

Le docteur Eugène Remète, chef d'urologie à l'Hôpital Elisabeth, de Budapest, grâce au parallèle du mode d'action de ces deux précieux antiseptiques, à savoir : de l'*acide camphorique* d'une part, et de l'*hexaméthylènetétramine* et de ses dérivés, d'autre part, a noté que, aussi bien l'acide camphorique que l'hexaméthylènetétramine, quoique tous les deux en définitive empêchent la décomposition de l'urine et exercent une action bactéricide, n'en possèdent pas moins un mode d'action différent, et leur action sur les cellules épithéliales dans les voies urinaires est tout à fait spéciale et différente.

Une action plus énergique fut obtenue dans les deux directions indiquées, par l'association de l'*hexaméthylènetétramine* avec l'*acide camphorique*. Ainsi dans tous les cas où l'action de l'hexaméthylènetétramine se montra insuffisante, cette action fut renforcée par l'addition d'acide camphorique, et l'on put constater l'action incomparablement plus énergique de ce mélange.

Mais le mélange, pour pouvoir obtenir des effets puissants, devait être administré aux doses de 1,2, 1,5, ce qui provoquait de temps en temps du côté de l'estomac ou des voies urinaires, des symptômes d'intolérance qui restreignirent considérablement les indications de son application.

Si l'on ne voulait pas renoncer à l'utilisation de ces énergies pharmacodynamiques ainsi réunies des deux médicaments composant le mélange, il fallait alors s'efforcer de préparer un composé dans lequel les deux composants qui se renforcent mutuellement, à savoir : l'*acide camphorique* et l'*hexaméthylène tétramine*, soient représentés sans que le nouveau corps présente, aux doses usuelles, des manifestations d'irritation.

Dans les essais exécutés par le docteur Remète, les dérivés de l'acide camphorique préparés par les Farb-

werke Meister Lucius et Brüning (Hôchst-am-Mein), qui étaient insolubles ou causaient de l'irritation, ne donnèrent pas de résultats satisfaisants. Au contraire, la maison Lucius et Brüning réussit à préparer un sel à individualité chimique nette, le *camphorate d'hexaméthylènetétramine,* ou *Amphotropine.*

CHAPITRE III

Étude spéciale de l'Amphotropine

Nous venons de voir par quelles étapes on était arrivé à préparer un sel à individualité chimique nettement définie, et qui devait rationnellement dépasser en intensité l'action antiseptique et bactéricide de l'urotropine.

Le camphorate d'hexaméthylènetétramine ou amphotropine a pour formule chimique :

$$C^8\ H^{14}\ (COOH)^2.\ [CH^2)^6\ (AzH^2)^4]^2.$$

Ce sel représente un composé où, dans l'action de l'acide camphorique sur l'hexaméthylènetétramine, deux molécules de cette dernière se combinent avec une molécule du premier (car l'acide camphorique est bibasique).

D'après cette formule, ce sel renferme 58,30 p. 100 d'*hexaméthylènetétramine* et 41.67 p. 100 d'*acide camphorique*.

On prépare ce composé en dissolvant les deux composants dans des dissolvants organiques appropriés et en précipitant avec un agent de précipitation organique convenable.

Propriétés physico-chimiques. — L'amphotropine est une poudre blanche cristalline, légère, se dissolvant dans la proportion de 1/10e dans l'eau à 18°, en

donnant une réaction acide; plus soluble dans l'eau chaude; soluble dans l'alcool, le chloroforme; difficilement soluble dans l'éther et le benzène.

Réactions d'identité. — Lorsqu'on ajoute à 10 cmc. d'une solution saturée d'amphotropine, 3 cmc. d'acide sulfurique dilué, il se forme un précipité blanc cristallin.

Ce précipité lavé et séché, possède le point de fusion de 186°.

Le liquide filtré et chauffé a l'odeur de la formaldéhyde; additionné de soude caustique en excès et chauffé, il dégage de l'ammoniaque.

Essais. — 1° La solution aqueuse à 1/20 doit être claire et incolore et ne doit pas être changée par l'addition d'hydrogène sulfuré ou de chlorure de baryum;

2° Additionnée d'acide nitrique dilué, la solution aqueuse doit simplement devenir opalescente;

3° La solution aqueuse, additionnée de parties égales d'acide sulfurique et à laquelle on superpose une solution de ferrosulfate, ne doit pas donner de zone colorée;

4° Calcinée, l'amphotropine ne doit pas laisser de résidu;

5° 2 grammes d'amphotropine dissous dans 30 cmc. d'un mélange à parties égales d'alcool et d'eau, nécessitent, en employant la phénolphtaléine, comme indicateur, 8 cmc.3 à 8 cmc.4 de solution normale de soude caustique pour la neutralisation, ce qui correspond à 41,5 à 42 % d'acide camphorique.

Action physiologique de l'amphotropine. — L'amphotropine passe très rapidement dans les urines après son absorption.

Chez un malade atteint de pyélonéphrite, nous

avons pu constater la présence du sel dans l'urine 10 minutes après l'ingestion,

Ce médicament disparaît assez rapidement de l'urine, seulement, tandis que nous n'avons jamais pu démontrer la présence de l'urotropine dans l'urine, trente heures après l'ingestion de ce sel, il nous est arrivé de constater la présence de l'amphotropine dans l'urine de deux malades de la salle Dupuytren, 48 heures après l'ingestion,

L'action de l'amphotropine est plus durable que celle de l'urotropine, ainsi que nous le démontrerons par les observations.

Nous avons expérimenté, le 12 août, à l'infirmerie de Barika, l'action de l'amphotropine sur deux jeunes chiens, du poids de 1.200 grammes.

L'ingestion de 5 grammes d'amphotropine, en solution, n'a provoqué ni albuminurie, ni hématurie. Les injections intra-veineuses d'amphotropine ont été bien tolérées.

Nous avons pu nous en rendre compte chez un chien de 18 kilogrammes, dans la veine fémorale duquel nous avons injecté quatre grammes d'amphotropine.

L'animal n'a présenté aucun phénomène de tétanisation.

Action dissolvante de l'amphotropine sur l'acide urique. — Quand on envisage l'action de l'urotropine sur les concrétions urinaires d'acide urique, il faut distinguer entre les phénomènes que l'on peut observer *in vitro* et ceux qui se passent dans l'organisme.

Nous avons essayé de déterminer la solubilité de l'acide urique dans les solutions aqueuses d'amphotropine et nous l'avons trouvée sensiblement supérieure à la solubilité de l'acide urique dans l'eau ordinaire.

Voici le résultat de nos recherches personnelles,

TABLEAU I

DISSOLVANT	Quantité	Temp.	Acide Urique		Donc
			Introduit	Retrouvé après 1 h. d'agitation	dissous
Eau distillée.....	1.000	15° c	1 gr.	0.922	0.078
Solution d'amphotropine à 1 °/°..	1.000	15° c	1 gr.	0.895	0.105
Eau distillée.....	1.000	37° c	1 gr.	0.918	0.082
Solution d'amphotropine à 1 °/°.	1.000	37° c	1 gr.	0.565	0.435

Nous avons pris ensuite des urines amphotropinisées par l'ingestion de deux grammes d'amphotropine, et nous avons constaté que ces urines se comportaient vis-à-vis de l'acide urique comme une solution aqueuse d'amphotropine.

TABLEAU II

DISSOLVANT	Quantité	Temp.	Acide Urique		Donc
			Introduit	Retrouvé après 1 h. d'agitation	dissous
Urine amphotropinée par ingestion de 2 gr. d'amphotropine ..	500 cmc	15° c	0 g. 50	0.357	0.143
Urine amphotropinée par ingestion de 2 gr. d'amphotropie...	500 cmc	37° c	0 g. 50	0.071	0.429

Nous nous empressons de dire que ces urines provenaient de deux malades soumis à un régime lacto-végétarien et que leur alimentation était peu riche en nucléine.

Du reste, ces expériences *in vitro* ne sauraient donner au chimiste les indications que peuvent donner au clinicien les expériences *in vivo*.

Dans l'organisme, en effet, l'amphotropine se décompose en acide camphorique,aldéhyde formique et ammoniaque, et tout le monde sait que l'aldéhyde formique constitue à chaud un excellent dissolvant de l'acide urique.

L'amphotropine ne saurait jouer vis-à-vis de l'acide urique le même rôle que la pipérazine, à laquelle Tollens, Wéber, Neumayer, Rosenfeld, donnent la première place dans la lithiase rénale.

Mais des expériences que nous avons faites *in vitro*, il résulte qu'elle tient une place égale à l'urotropine. Au point de vue de la limitation de la précipitation de l'acide urique chez l'homme, il nous a paru par l'examen des dépôts de malades soumis à un régime différent, que l'ingestion d'amphotropine abaissait très sensiblement le poids et la quantité de ces différents dépôts.

TABLEAU III

Régime lacté absolu Malade de la Salle Pasteur	Régime mixte (Salle Dupuytren)	Régime riche en nucléine (Cervelles)
Ingestion de 3 gr. d'amphotropine	Ingestion de 3 gr. d'amphotropine	Ingestion de 3 gr. d'amphotropine
Coefficient de l'abaissement du dépôt de l'acide urique 1/20	Coefficient de l'abaissement du dépôt de l'acide urique 1/12	Coefficient de l'abaissement du dépôt de l'acide urique 1/5

Il n'est donc pas douteux que l'amphotropine ait une action spéciale sur le rein et les voies urinaires et qu'elle peut, par conséquent, atteindre les lésions spéciales des canalicules de Bellini.

L'amphotropine a-t-elle une action déchlorurante? — La déchloruration est aujourd'hui à l'ordre du jour dans la thérapeutique rénale et cardio-rénale. Nous avons été frappé, en suivant les cliniques de M. le Professeur Ardin-Delteil sur les néphrites, avec quelle rapidité et simplicité saisissantes on condensait le traitement de certaines néphrites par la seule méthode de déchloruration.

Aussi, l'idée de rechercher l'action déchlorurante de l'amphotropine devait-elle frapper notre esprit dès le début de ce travail.

Nous avons fait une série de dosages chez le lapin normal, pour nous rendre compte de la valeur diurétique de ce corps et voici les résultats obtenus:

Expérience personnelle. — Lapin de 1 k. 740 gr. — Nous avons mis le lapin en cage, puis nous avons recueilli les urines pour doser les chlorures.

	Quantité d'Urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
	—	—	—
25 août.....	115 cmc.	1 gr. 90	0 gr. 201
26 août.....	132 cmc.	2 gr. 25	0 gr. 27
27 août.....	128 cmc.	3 gr. 50	0 gr. 39
28 août.....	119 cmc.	1 gr. 85	0 gr. 20

Dès ce jour, on fait absorber au lapin, 0 gr, 10 d'amphotropine par jour et on obtient les chiffres suivants :

	Quantité d'Urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
	—	—	
29 août.....	210 cmc.	1 gr. 75	0 gr. 35
30 août.....	192 cmc.	1 gr. 98	0 gr. 33
31 août.....	170 cmc.	2 gr. 10	0 gr. 35

Ainsi, chez le lapin normal, l'amphotropine a eu,

pendant trois jours, une action certaine sur la quantité d'urines éliminées.

Si la quantité de chlorures est restée à peu près la même, il faut du moins constater que l'élimination des chlorures a été régularisée, puisque nous n'avons qu'une variation de 0 gr. 33 à 0 gr. 35, alors qu'avant l'ingestion de l'amphotropine, l'élimination variait de 0 gr. 20 à 0 gr. 39.

L'administration de l'amphotropine, par injection veineuse, dans la veine fémorale d'un chien de 15 k. a triplé, au bout de 24 heures, le volume de la diurèse; l'élimination chlorurée est restée sensiblement la même, 24 heures après l'injection intra-veineuse.

Nous verrons dans la série des observations que nous présentons plus loin, que l'action diurétique de l'amphotropine, expérimentée sur un organisme normal ne saurait être assimilée à l'action de ce même médicament, expérimenté sur des malades, et comment, par exemple, dans des cas de pollakiurie, à la suite d'une cystite aiguë, l'administration de l'amphotropine a suffi à élever, après quelques heures d'ingestion, le volume de la diurèse de 1.000 à 3.000 cmc.

CHAPITRE IV

Etude clinique de l'Amphotropine

Avant de nous orienter définitivement dans nos recherches, dans l'incertitude la plus complète du choix de la vraie méthode, nous avons pratiqué au petit bonheur, comme une sorte de sondage, si je puis m'exprimer ainsi, dans le vaste champ urinaire qu'était la salle Dupuytren, à Mustapha, au moins de juin dernier. C'est le nommé Llorca Montserrat, 34 ans, dont nous sommes autorisé à publier le nom, qui nous a fait l'honneur de se soumettre à nos indications thérapeutiques.

OBSERVATION I

Le malade a été admis au lit n° 18 de la salle Dupuytren, parce qu'il éprouvait des douleurs atroces en urinant.

Déjà à l'âge de 20 ans, il avait contracté une urétrite gonococcique très aiguë qui fut négligée totalement après les douleurs de la période inflammatoire.

Depuis, déclara-t-il, il n'avait jamais fait de maladie.

L'affection actuelle remonterait à trois mois. Après un écoulement peu abondant mélangé de quelques gouttes de pus verdâtre, le malade a eu de fréquentes et pénibles mictions accompagnées de douleurs irradiées aux testicules, aux aines et aux lombes.

A l'examen, on constate des urines franchement purulentes laissant au repos un abondant dépôt.

La vessie est sensible à la pression.

L'injection de 40 grammes de liquide est très douloureuse et l'introduction de la sonde fait pousser des cris au malade.

A l'analyse on trouve :

Coloration sèche. { Très nombreux globules de pus avec prédominance de polynucléaires. Groupe important de gonocoques.

Réaction : franchement alcaline.

Coloration vitale. { Pas de cylindres. Cellules vésicales.

Sur les indications du chef de service, M. le Professeur Vincent, voici le traitement qui fut institué dès les premiers jours :

Les 8, 9, 10, 11 juin. — Instillations de nitrate d'argent ; 1 cmc. d'une solution à 1/100e, et en même temps absorption de 1 gr. 50 d'urotropine par jour en cachets de 0 gr. 50.

C'est à la date exacte du 12 juin, que nous fûmes autorisé à remplacer l'*urotropine* par l'*amphotropine* et, après avoir soigneusement noté l'observation précédente, due aux bons soins de notre camarade, M. le docteur Clot, nous recueillîmes le 11 au soir, de nouvelles urines, et fîmes remplacer l'ancien flacon par un nouveau flacon soigneusement stérilisé.

Nous spécifions que c'est le 12 juin au matin que le malade commença de l'amphotropine, en comprimés de 0 gr. 50, à raison de trois par jour.

Les urines prélevées le 11 au soir et qui constituaient par conséquent une *solution urotropinisée*, furent soumises immédiatement à l'examen.

Elles étaient encore troubles ; leur réaction légèrement alcaline, leur odeur légèrement ammoniacale. 25 cmc. de la solution contenaient une quantité d'alcalis chimiquement équivalente à 5 cmc. d'une solution décinormale

d'acide oxalique ou à 5 cmc d'une solution décinormale de soude, soit à

0 gr. 004 × 5 = 0 gr. 020 de soude

La couleur était jaune laiteux ; le sédiment assez considérable donnait un dépôt de 1 centimètre de hauteur dans le tube à essai d'Esbach.

Pour ce dépôt considérable de 1 cm. de hauteur, nous n'avons trouvé que :

0 gr. 50 d'une alcali-albumine

Le culot de centrifugation nous a permis de constater

à la coloration sèche. { de très nombreux gonocoques ; de nombreuses chaines de Streptocoques; des polynucléaires.

A l'*hématimètre*. 15.000 leucocytes.

à la coloration sèche. { des cellules épithéliales vésicales avec prédominance de cellules plates.

Le malade avait excrété du 10 au 11, 1.100 cc. d'urine, en des mictions très rapprochées, très douloureuses d'une pollakiurie intense.

Il accepta donc l'amphotropine, d'autant plus volontiers qu'il ne se sentait pas soulagé depuis son entrée à l'hôpital.

Et comme nous n'avions pas la prétention d'opposer l'amphotropine au traitement local, mais simplement de comparer la valeur de ce sel parallèlement avec l'urotropine, nous avons insisté auprès de M. le Professeur Vincent pour que la solution de nitrate d'argent fut injectée exactement à la même dose qu'auparavant.

L'instillation de nitrate d'argent au 1/100e, fut donc continuée en même temps que le malade ingérait 1 gr. 50 d'amphotropine, en 3 comprimés.

Le 13 au matin nous pûmes constater que la diurèse avait notablement augmenté, 1.800 cmc.; ce volume avait été émis en trois mictions espacées pendant la nuit.

Le malade se disait un peu soulagé.

Je lui donnai encore 1 gr. 50 d'amphotropine, et l'instillation au nitrate d'argent fut suspendue.

Le 14 au matin les douleurs avaient cessé ; le malade n'avait uriné que deux fois dans la nuit, et avait émis 2.500 cmc. d'urines. Celles-ci paraissaient moins purulentes.

Je fis alors supprimer l'amphotropine et au contraire on reprit l'instillation au nitrate d'argent.

Le lendemain 15 au matin, les douleurs apparaissent de nouveau. Le volume de l'urine était redescendu à 1,500 cmc. et pourtant le malade m'assura qu'il n'avait modifié en rien son alimentation.

Il réclama spontanément l'amphotropine.

Il en prit encore la dose de 1 gr. 50.

Le 16 au matin l'amélioration était redevenue notable. Le volume de l'urine était remonté à 2.200 cmc. Le liquide était plus clair, moins purulent. Le malade n'avait uriné que deux fois dans la nuit. *Il n'avait pas été instillé.*

Le 17 au matin, pas d'instillation ni amphotropine.

Le 18, les douleurs ont totalement disparu et la sédation était telle que le docteur Bernasconi put très facilement examiner au cystoscope la vessie du malade.

Voici le résultat de l'examen des urines du 17 au 18.

Réaction nettement acide.

Pas d'odeur ammoniacale.

25 cmc. de la solution contenait une quantité d'acide chimiquement équivalente à 1,5 cmc d'une solution décinormale de soude.

La couleur était jaune-ambré ; le sédiment ne donnait qu'un dépôt de 0,4 de hauteur dans le tube d'Esbach.

Quelques traces seulement d'une alcali-albumine.

Le culot de centrifugation laissait voir :

Coloration sèche. { Streptocoques, petits amas. / Gonocoques isolés. / Polynucléaires.

A l'hématimètre. 7.800 leucocytes.

Coloration vitale. | Cellules épithéliales en grande abondance, en masse ; ce qui indiquait un travail intense d'élimination épithéliale.

Le volume était de 2.750 cmc.

Le 18. — Amphotropine et instillation.

Le 19. — Pas d'amphotropine. Enfumage iodé.

Le 20. — Le malade réclame encore l'amphotropine.

A partir du 20, les urines s'éclaircissent, deviennent de plus en plus normales.

Le malade sort les premiers jours de juin se disant guéri.

Le volume était de 2.900 cmc.

L'acidité était persistante.

A l'hématimètre, je numérai 7.200 leucocytes.

La pollakiurie avait complètement disparu.

Je dois ajouter, en toute sincérité, que huit jours après sa sortie de l'hôpital, il me demanda par lettre un nouveau tube d'amphotropine.

Au lieu d'amphotropine, je lui fis parvenir des cachets d'urotropine, et le malade intentionnellement induit en erreur, ingéra dès le lendemain, de l'hexaméthylènetétramine, au lieu de son camphorate.

Par conséquent je fus bien certain de pouvoir éliminer toute part de suggestion dans les affirmations du sujet sur la sédation vraiment surprenante de l'amphotropine, quand celui-ci vint me trouver quatre jours après pour me dire que les cachets qu'il croyait amphotropinisés ne l'avaient pas calmé et qu'il fallait lui donner les comprimés primitifs.

OBSERVATION II

Voici la seconde expérience que nous avons faite, en même temps que la précédente, dans le service de M. le Professeur Vincent.

Il s'agit de M. S. J., mécanicien, lit n° 16. Salle Dupuytren.

A contracté les fièvres paludéennes depuis 4 ans. Il en-

tre à l'hôpital parce que les accès persistent, malgré le traitement à la quinine.

Il a eu plusieurs blennorragies, la première à 18 ans, la dernière remonte à 9 ans. Celle-ci ne fut pas traitée et l'écoulement cessa spontanément.

Le malade a été pris, il y a un mois, étant en traitement à la salle Harvey, de violentes douleurs dans la région lombaire. De plus il se plaint d'uriner avec difficulté, les mictions fréquentes sont peu abondantes et déterminent des douleurs dans l'urètre.

N'a jamais eu d'hématuries. Son urine ne contient ni albumine, ni glucose ; elle est légèrement purulente et contient quelques filaments.

Le 24 mai le malade subit une urétrotomie interne ; puis on procède à la dilatation.

Le 13 juin, les douleurs se renouvellent. On passe les béniqués 34, 35, 36, 37.

La douleur dans la région rénale gauche persiste.

La palpation n'indique pas de tumeur.

Les urines sont purulentes.

C'est le 13 juin que nous avons prélevé des urines du malade aux fins d'analyse.

Voici le résultat :

Volume : 1.450 cmc.
Réaction : Nettement alcaline.
Odeur : Ammoniacale.

25 cmc de la solution contiennent une quantité d'alcalis chimiquement équivalente à 3 cmc. d'une solution décinormale d'acide oxalique ou à 3 cmc. d'une solution décinormale de soude

soit à 0 gr. 004 × 3 = 0 gr. 012 de soude

Couleur : jaune laiteux.
Dépôt : hauteur : 0 cm. 80.

Culot de centrifugation

Coloration sèche. { Streptocoques nombreux.
Polynucléaires en grand nombre.

Coloration vitale. { Cellules épithéliales plates et rondes. Pas de cylindres.

Pus ; hématimètre : 11.500 leucocytes.

Le 14 juin on nous autorise à donner au malade de l'amphotropine. Dose : 1 gr. 50 en 3 prises.

En même temps que l'amphotropine, dilatation n° 35, 37, 38.

Le 15. — Dilatation 36, 37, 38. Amphotropine, 1 gr. 50. Le malade souffre toujours, mais les urines ont légèrement augmenté de volume.

Le 16. — Dilatation 37, 38, 39, 40. Amphotropine 1 gr. 50. Les urines ont perdu leur réaction alcaline ; elles sont légèrement acides au tournesol.

Le 17. — Dilatation 38, 39, 40, 41. Amphotropine, 1 gr. 50. La diurèse est très abondante : 2 litres 100.

La réaction est devenue franchement acide.

Le 19. — Dilatation 41, 42, 43, 44. *Nous conseillons alors de suspendre l'amphotropine* et de remplacer ce sel par l'urotropine.

Le 21. — Les urines prélevées le 21 au matin sont donc des urines urotropinisées depuis 24 heures.

Nous les examinons pour les comparer à celles du 17 qui étaient amphotropinisées.

Urines du 17 Amphotropinisées	*Urines du* 21 Urotropinisées
Volume : 2 litres 100.	Volume : 1 litre 900.
Réaction : franchement acide.	Réaction : faiblement acide.
Dépôt : 0 cmc. 45.	Dépôt : 0 cmc. 80.
Hématimètre : 8.500 leucocytes.	Hématimètre : 9.800 leucocytes.

Cette épreuve objective est donc nettement en faveur de l'amphotropine.

Et cependant, tandis que le 17, le malade a été dilaté du n° 38 au n° 41, le 21 on avait employé le n° 44.

Nous avons ainsi alterné pendant huit jours l'emploi de l'urotropine et celui de l'amphotropine, et chaque fois le résultat de l'examen objectif a été à l'avantage du cam-

phorate d'hexaméthylènetétramine sur l'héxaméthylènetétramine simple.

Au point de vue subjectif, l'amphotropine fut aussi bien supportée que l'urotropine.

L'amphotropine régularise les mictions, et si au point de vue subjectif, la nature de la lésion étant de diagnostic incertain, l'épreuve a été moins concluante que la précédente, nous pouvons dire qu'au point de vue cytologique et bactériologique, l'amphotropine s'est comportée chez ce malade comme un antiseptique plus puissant que l'urotropine.

OBSERVATION III

Recueillie dans le service de M. le Professeur Vincent

Ahmed ben...., 32 ans, entre à la salle Dupuytren, parce qu'il éprouve des douleurs très vives dans la région rénale, descendant vers la vessie. Les urines sont troubles et contiennent du pus en grande quantité.

L'examen bacilloscopique des crachats est positif. On soupçonne une pyélonéphrite bacillaire, ou une tuberculose rénale. On lui propose une opération. Il refuse avec tout son fatalisme.

Je lui conseille de prendre de l'amphotropine et je charge mon camarade, le Docteur Clot, de lui en faire ingérer 1 gr. 50 par jour.

Au bout de deux jours on constate une légère amélioration dans l'état du malade.

Les urines sont toujours purulentes, mais l'odeur et la réaction ammoniacale ont disparu et le malade se sent mieux.

Le troisième jour, je fais suspendre l'*amphotropine* et le malade prend 1 gr. 50 d'*urotropine*.

Le lendemain, il se plaint d'avoir eu des sueurs profuses pendant la nuit, et nous déclare que les douleurs ont recommencé.

Il nous supplie de lui redonner le médicament qui l'avait si bien soulagé. On accède à son désir.

Le 17 juin, il nous dit que les sueurs ont cessé, que

son état s'est beaucoup amélioré. Il ne souffre presque plus. L'appétit est revenu. Les urines sont plus claires, sans odeur, et n'offrent qu'un léger dépôt.

Ces trois essais, que nous avons conduits en toute impartialité, dans le service de M. le Professeur Vincent, eurent pour notre esprit un résultat encourageant.

Ils étaient du meilleur augure pour l'expérimentation clinique de cinq mois que nous nous proposions de faire.

Nous étions déjà certain que, au point de vue objectif surtout, l'amphotropine s'était montrée supérieure à l'urotropine, dans trois cas d'infection urinaire; les analyses que nous avons faites au grand jour avec le concours de notre camarade, le docteur Clot, le prouvaient sans contestation.

M. le Professeur Hérail qui, non seulement a inspiré, mais dirigé mes efforts, m'encouragea à continuer mes expériences, et se mit entièrement à ma disposition pour qu'il me fût permis de les continuer matériellement.

C'est grâce à son obligeance que j'ai pu expérimenter le camphorate d'hexaméthylènetétramine sur une cinquantaine de malades, atteints d'affections les plus différentes de l'appareil urinaire.

La seule objection qu'on ait pu opposer aux conclusions des trois expériences précédentes était la suivante :

« Rien ne prouve que sans le traitement chirurgical (Instillation pour l'observation I), (dilatation pour l'observation II), l'action de l'amphotropine n'eût été paralysée. Si les malades ont guéri, c'est surtout grâce au traitement local ».

Cette objection ne nous embarrasse pas, puisque nous avons posé, comme prémisses, que nous n'entendions pas remplacer, mais que nous voulions sim-

plement aider le traitement local, et qu'il nous importait, avant tout, de prouver la supériorité du camphorate d'hexaméthylènetétramine sur l'hexaméthylènetétramine seule.

Cependant, pour ne pas porter préjudice au tableau clinique de chaque cas pathologique, nous avons voulu observer des malades qui n'avaient jamais été soumis à aucun traitement local.

Les circonstances me furent favorables à ce sujet.

En effet, je fus amené à exercer la médecine de colonisation pendant deux mois, août, septembre, à l'infirmerie indigène de Barika.

Là, il me fut facile de constituer un petit laboratoire, l'infirmerie étant déjà pourvue d'un microscope M. le Professeur Hérail acheva le reste pour me permettre de faire mes essais.

Voici quelques-unes de mes observations :

OBSERVATION IV

(*Infirmerie indigène de Barika*, 8 *septembre*)

A... ben M..., entre à l'infirmerie, parce qu'il souffre d'une cystite subaiguë, avec pollakiurie très pénible.

Les mictions sont excessivemnt douloureuses ; le malade urine une vingtaine de fois par jour.

Les urines sont troubles, ammoniacales, sanguinolentes, très riches en sédiments.

Au microscope on voit de nombreuses colonies de gonocoques et de streptocoques ; des cellules vécicales, des cellules en virgule, mais pas de cylindres.

Le malade a bien essayé de s'injecter du permanganate de potasse, mais l'inflammation urétrale l'en a empêché.

Pendant quatre jours, je fais prendre au malade une dose quotidienne de trois grammes d'amphotropine, alors que jusqu'ici je n'avais jamais dépassé chez aucun malade la dose de deux grammes.

La tolérance fut parfaite, sans nausée, sans le moindre symptôme de tétanisation du muscle vésical.

Au bout de deux jours, l'odeur ammoniacale très forte disparut.

Le troisième jour, l'urine réagissait franchement au tournesol.

Le malade n'urinait que cinq à six fois par jour et la diurèse était de trois litres. Cependant les douleurs persistaient encore.

Je fis alors au malade trois lavages quotidiens d'amphotropine à la dose de 2 %.

Après ces lavages le malade se sent soulagé.

Au bout de huit jours, les douleurs ont disparu, le malade urine bien, le jet est devenu normal.

Au miscroscope on ne voit plus que quelques groupes de gonocoques.

Le nombre des leucocytes du pus était descendu de 18.000 à 8.500.

OBSERVATION V

(*Infirmerie indigène de Barika*)

A... ben M... entre le 18 août pour blennorragie avec chancre mou du prépuce.

Le malade était dans un état de malpropreté repoussante. Le gland était horriblement tuméfié par suite d'applications intempestives de drogues arabes.

L'écoulement urétral était abondant, jaune-verdâtre.

Au bout de quinze jours, le traitement local par l'eau d'Alibour et le calomel, avait cicatrisé le chancre, mais l'écoulement blennoragique persistait et le malade urinait très difficilement malgré les tisanes diurétiques.

Au microscope, outre la flore gonococcique, on apercevait tous les microbes d'une bactériurie intense.

Je n'ai donné ni santal, si salol, ni cubèbe.

Le malade a pris simplement trois grammes d'amphotropine par jour.

Au bout d'une semaine de ce traitement, les urines étant

très modifiées, j'ai administré trois lavages d'amphotropine avec une solution à 3 %.

Le vingtième jour l'écoulement se réduisait à quelques gouttes et disparaissait entièrement au bout d'un mois.

L'urine présentait toujours quelques groupes de gonocoques.

OBSERVATION VI.

25 août. — Mme C..., entre à l'infirmerie pour phlébite de la jambe droite.

L'histoire de cette malade est compliquée. Elle se plaint de violentes douleurs dans l'aine ; le ventre est ballonné ; on perçoit un empâtement très prononcé dans la fosse iliaque droite.

Au toucher et au spéculum on soupçonne de la métrite et de la salpingite.

J'ordonne l'immobilisation complète et l'antisepsie vaginale la plus sévère.

Au bout d'un mois la fièvre a disparu, le processus inflammatoire a régressé, mais les urines sont très troubles, très purulentes, laissant au fond du vase un dépôt gluant, gélatineux.

La diurèse est abondante, il y a polyurie.

Pas de sang ni avant, ni après l'émission.

Pas de douleur du côté des reins.

J'essaie alors prudemment l'amphotropine, à la dose de 0 gr. 20, puis au bout de deux jours j'augmente la dose jusqu'à 1 gramme seulement.

Au bout de six jours, les urines sont devenues un peu claires ; le nombre des leucocytes est descendu de 28.000 à 12.000.

La malade n'urine plus que deux litres 500 par jour.

Selon mes indications, elle continua à prendre de l'amphotropine, quatre fois par semaine, à la dose de 0 gr. 50. Au bout de six semaines les urines étaient redevenues normales, avec faible réaction acide, quelques cellules épithéliales et quelques streptocoques.

OBSERVATION VII

Louis B..., maçon, entre à l'infirmerie le 5 septembre, pour une cystite grave avec fermentation ammoniacale de l'urine, développée à la suite d'un accident ayant produit la paralysie du muscle constricteur vésical.

Je suis obligé de le sonder pour extraire son urine ; des lavages de vessie ne produisent aucune amélioration.

L'urine est toujours alcaline, sent l'ammoniaque et a un dépôt abondant.

Des lavages à l'acide phénique à 1 % n'adoucissent que les douleurs, mais l'urine des 24 heures reste toujours ammoniacale.

Je fais prendre au malade 2 gr. d'amphotropine par jour.

Déjà, après les premières doses, l'urine des 24 heures extraite au cathéter possède une réaction acide. Le dépôt devient moins abondant, les douleurs disparaissent.

On cesse l'amphotropine pendant deux jours. L'urine redevient alcaline, reprend son odeur ammoniacale et les douleurs redeviennent si intenses que le malade supplie qu'on lui redonne le remède qui l'a si bien soulagé.

OBSERVATION VIII

28 septembre. — M. P... R... entre à l'infirmerie le 28 septembre pour pyélo-néphrite blennorragique, avec pyurie caractérisée, polyurie, augmentation de l'albuminurie et grande fièvre.

Les urines sont uniformément troubles au lieu de présenter simplement un dépôt dans le fond du bocal.

En faisant uriner le malade dans les trois verres, nous constatons que l'urine est également trouble dans chacun des trois verres.

La langue est sèche, rouge ; le malade a de l'anorexie, du dégoût des aliments, mais pas de vomissements ni de diarrhée.

Le deuxième jour de son admission, le malade prend

1 gr. 50 d'amphotropine, en même temps que des pilules de térébenthine.

Au bout de quatre jours du traitement par l'amphotropine, il se produit une détente manifeste.

Les urines perdent leur odeur ammoniacale et deviennent moins troubles. Le malade urine environ 3 litres par jour.

Nous continuons l'amphotropine, à la dose de deux grammes en quatre prises. La fièvre disparaît complètement et je peux autoriser au malade quelques pâtes.

Au bout de quinze jours les urines sont très légèrement troubles, la région lombaire n'est plus douloureuse.

Le malade est sorti de l'infirmerie et se maintient très facilement par un régime approprié et l'ingestion journalière de 0 gr. 50 d'amphotropine.

Dans ce groupe d'observations que nous venons de parcourir, et où nous avons compris surtout des lésions infectieuses secondaires, où l'infection n'est, pour ainsi dire que symptomatique, nous avons vu que le traitement local n'avait pas été indispensable pour soulager les malades.

Nous n'avons voulu apporter, dans aucun cas, aucune modification, si petite soit-elle en apparence, de peur qu'elle fût préjudiciable au parallélisme que nous avons voulu établir. Il est un premier fait qu'il nous faut mettre en lumière, et sur lequel nous devons particulièrement insister, c'est que l'urine des malades ayant pris de l'amphotropine devient claire et reste claire dans la plupart des cas, Or, aucun médicament de ce genre, le salol, l'helmitol, n'est capable de produire un pareil effet.

L'urotropine elle-même, dans toutes les comparaisons que nous avons faites, bien qu'elle soit un médicament supérieur, n'a jamais clarifié aussi rapidement les urines que ne le fait son sel, le camphorate d'hexaméthylènetétramine.

La sédation des douleurs paraît dans toutes les observations citées, un phénomène constant.

Un autre caractère de l'action de l'amphotropine, c'est qu'après l'ingestion de ce remède, l'urine, d'abord alcaline et d'odeur ammoniacale, perd cette réaction alcaline pour en prendre une franchement acide, et l'odeur ammoniacale disparaît complètement.

On comprend dès lors que ce médicament puisse avoir une influence heureuse sur les infections des voies urinaires.

Déjà, avant nous, le docteur Eugène Remète (chef d'urologie de l'Hôpital de Budapest), et le docteur Mistiaen (médecin-adjoint à la clinique urologique et dermatologique de Bruxelles), s'étaient préoccupés de savoir si, *au point de vue objectif, l'amphotropine se montre comme désinfectant urinaire et antiseptique vésical, surpassant en intensité l'action de l'hexaméthylènetétramine et de ses dérivés.*

J'extrais des travaux de ces docteurs, que tous les collègues qui, en grand nombre, leur prêtèrent leur concours dans les recherches et les réactions de contrôle, indiquèrent toujours le camphorate d'hexaméthylènetétramine comme plus actif que l'urotropine seule; ce qui fut confirmé par l'étude objective, chimique et microscopique de l'urine, et par les données respectives bactériologiques et enfin cystoscopiques.

Voici quelques observations que j'ai extraites du travail du docteur Mistiaen, observations contrôlées par plusieurs confrères à la fois.

OBSERVATION IX

(*Docteur Mistiaen*)

J... B..., 25 ans, 2 décembre 1911.

Epididymite, funiculite très accentuée.

Pus et sang dans les urines (2 verres).

A l'entrée du malade déprimé, douleurs très vives. Le cordon est dur, gonflé et très douloureux.

Traitement. — Lavages au permanganate de potasse.

Suppositoires à l'ichtyol.

Applications chaudes.

Amphotropine : 1 gr. 50 par jour.

Le 3. — Le malade accuse un mieux sensible. Douleurs moindres. Beaucoup moins de pus et de sang dans les urines.

Le 4. — Douleurs presque nulles. Le cordon a diminué de volume, mais reste encore dur. Les urines ne contiennent plus de sang, mais encore un peu de pus.

Le 6. — Douleurs presque complètement disparues. Les 2 verres sont transparents. Plus d'écoulement.

Le 9. — Les urines restent transparentes. Plus de douleurs. Le cordon continue de diminuer de volume.

OBSERVATION X

(*Clinique urologique de Bruxelles*)

V... D..., 27 ans : Prostatite chronique.

Etat actuel. — Le 27 novembre. Prostate un peu grosse et douloureuse. 2 verres troubles.

Traitement. — Suppositoires ; massages ; lavages ; amphotropine, 1 gr. 50 par jour.

Résultat. — Le 4 décembre, douleurs presque disparues. Deuxième verre clair.

Le 6, plus de douleurs. Le premier verre est à peu près clair.

OBSERVATION XI

(*Clinique urologique de Bruxelles*)

H... H..., 23 ans.

Diagnostic. — Urétrite antérieure.

Etat actuel. — Le 1er décembre 1911. Douleur vive. Le premier verre est très trouble. Le deuxième est clair.

Traitement. — Lavages au permanganate de potasse. Amphotropine, 1 gr. 50 par jour.

Résultat. — Le 2 décembre : Prostate indolore, les 2 verres sont clairs.

Le 3. — Douleurs moindres ; moins de pus.

Le 7. — Douleur nulle. Urine propre, claire.

OBSERVATION XII

(*Docteur Remète*)

H... T..., 27 ans.

Diagnostic. — Prostatite chronique.

Etat actuel. — Le 29 novembre 1911. Prostate grosse, assez douloureuse.

Traitement. — Massages. Suppositoires à l'ichtyol. Lavages au permanganate. *Amphotropine* : 1 gr. 50 par jour.

Résultat. — Le 3 décembre : Douleurs de la prostate presque disparues.

Le deuxième verre est redevenu clair. Le premier est encore légèrement trouble.

OBSERVATION XIII

(*Docteur Remète*)

F... S..., 27 ans.

Diagnostic. — Cystite chronique.

Etat actuel — Le 8 novembre 1911 : mictions fréquentes. Urines troubles dans les deux verres.

Traitement. — Lavages au permanganate. *Amphotropine:* 1 gr. 50 par jour.

Résultat. — Le 10 novembre : mictions moins fréquentes. Deuxième verre s'éclaircit.

Le 12. — Deuxième verre clair.

Le 18. — Mictions normales. Les deux verres clairs.

OBSERVATION XIV

(*Docteur Remète*)

H... L... F.., 33 ans.

Diagnostic. — Urétrite aiguë antérieure et postérieure.

Etat actuel. — Le 8 novembre 1911 : Ecoulement purulent, abondant. Douleurs à la miction. Pus dans les deux verres (épreuve des 2 verres).

Traitement. — Lavages au permanganate. *Amphotropine:* 1 gr. 50 par jour.

Résultats. — Le 9 novembre : L'écoulement diminue, le 2e verre s'éclaircit.

Le 10. — Presque plus de douleurs. Le deuxième verre est à peu près clair. Moins de pus dans le premier.

Le 13. — Plus d'écoulement, ni de douleur.

Deuxième verre, tout à fait clair ; premier encore légèrement trouble.

OBSERVATION XV

(*Docteur Remète*)

J... M..., 32 ans.

Diagnostic. — Orchite blennorragique. Cystite chronique.

Etat actuel. — Le 7 novembre 1911 Testicule gros, fortement gonflé, douloureux. Mictions fréquentes.

Les urines sont troubles, purulentes (épreuve des deux verres).

Traitement. — Lavages au permanganate. Enveloppement de Cordès. *Amphotropine* : 1 gr. 50 par jour.

Suppositoires à l'ichtyol.

Résultats. — Le 8 novembre : Le deuxième verre contient moins de pus.

Le 9. — Le testicule est sensiblement moins gros. La douleur a beaucoup diminué. Mictions moins fréquentes. Le deuxième verre est presque clair.

Le 16. — Mictions normales. Le testicule a repris à peu de chose près son volume normal. Les deux verres d'urine son clairs.

On le voit, l'action de l'amphotropine dans les diverses infections des voies urinaires, est particulièrement satisfaisante, soit qu'on l'envisage dans les lésions infectieuses secondaires, où l'infection n'est, pour ainsi dire que symptomatique, soit dans les infections profondes et anciennes. Elle a surtout une valeur saisissante dans les cystites graves et dans les pyélonéphrites, dans la fièvre urinaire chronique, dans la bactériurie. Là, surtout, elle manifeste entièrement son effet et amène une amélioration surprenante. Mais il ne faut pas lui demander d'avoir une action directe sur les lésions préexistantes des voies urinaires.

Nous avons cherché à expérimenter l'action de l'amphotropine dans les affections tuberculeuses des reins et de la vessie, mais dans ces cas, nous n'avons jamais constaté une amélioration des lésions tuberculeuses. Dans un des cas que nous citons, l'amphotropine a bien paru arrêter les fermentations ammoniacales de l'urine d'un tuberculeux rénal, calmer momentanément les douleurs, mais l'amélioration a été de très courte durée.

OBSERVATION XVI

(*Infirmerie de Barika*)

15 septembre 1913. — M... C..., gendarme, vient nous trouver à sa sortie de l'hôpital de Constantine où le diagnostic de tuberculose rénale avait été établi. Le malade présentait tous les signes d'une cystite, avec douleur au niveau du rein droit et pollakiurie nocturne. L'urine était légèrement albumineuse et par poussées on constatait une hématurie qui survenait sans cesse et disparaissait de même.

Le urines étaient pâles, blanchâtres, ressemblant à de l'eau de savon. Elles n'étaient pas ammoniacales, mais acides à l'émission, uniformément troubles.

L'examen au microscope nous a montré des globules du pus, surtout riches en mononucléaires.

Nous avons administré l'amphotropine à la dose de 1 gr. 50 par jour. Le lendemain les urines semblent moins purulentes ; la douleur paraît s'être atténuée, mais au bout de quatre jours, cette amélioration fugace a disparu complètement.

Nous avons donné alors au malade la même dose d'urotropine, comme terme de comparaison, mais l'effet n'a pas été plus durable que celui de l'amphotropine.

De même chez deux indigènes de la salle Dupuytren, atteints de tuberculose rénale, nous n'avons obtenu qu'une amélioration passagère.

Du reste, tous les autres antiseptiques, salol, helmitol et urotropine, ont été impuissants dans de semblables affections.

OBSERVATION XVII

(*Personnelle*)

Il s'agit d'un garçon de neuf ans atteint d'incontinence d'urine nocturne depuis l'âge de cinq ans.

L'enfant ne présentait pas de stigmates de la dégénérescence mentale ou du nervosisme ; absence de convulsions, de terreurs nocturnes, d'exorbitis. Le crâne était asymétrique, les dents régulièrement insérées.

Les testicules et le méat urinaire étaient normaux.

Au passage de la boule exploratrice dans la traversée urétrale, la contractilité du sphincter urétral était très appréciable. Seule une légère hypertrophie amygdalienne attirait l'attention.

Nous examinâmes ses urines, au point de vue de leur réaction, soupçonnant qu'elles étaient alcalines.

En effet, elles étaient très troubles, d'odeur *ammoniacale* et bleuissaient fortement le tournesol.

Tous les antispasmodiques (bromure, belladone, teinture de musc, sulfate de cuivre ammoniacal), avaient été sans effet.

Nous conseillâmes à la mère l'amphotropine à la dose de 1 gramme par jour.

L'enfant cessa d'uriner la nuit qui suivit.

A ce moment les urines étaient plus claires et légèrement acides.

Nous fîmes cesser l'amphotropine.

Le lendemain les mictions nocturnes se répétèrent.

Nous ordonnâmes à nouveau 1 gr. 50 d'amphotropine et les quatre nuits suivantes l'enfant n'urina plus au lit.

Les urines étaient devenues acides et rougissaient franchement le tournesol.

Jusqu'ici la guérison persiste grâce à l'absorption de trois grammes d'amphotrophine par semaine.

Cette expérience nous a été suggérée par le compte-rendu de la *Société des sciences médicales de Montpellier,* relatant trois cas d'incontinence nocturne guéris par l'acidification des urines, procédé de M. le Professeur Jeanbrau.

M. Jeanbrau avait réalisé l'acidification par des solutions d'acide phosphorique et de phosphate acide de soude.

Nous avons obtenu un résultat aussi rapide avec l'*amphotropine*.

Nous avons même noté à l'avantage de l'amphotropine, que ce médicament clarifiait complètement les urines de l'enfant, alors que les solutions d'acide phosphorique laissaient persister un léger trouble.

CONCLUSIONS

Les résultats de nos observations rigoureusement personnelles et que nous avons relevées en toute impartialité, nous permettent de nous associer aux conclusions que le docteur Remète a émises au sujet de l'action de l'amphotropine.

A. — *Au point de vue subjectif.*

1° Le médicament fut bien supporté par tous les malades sans aucun inconvénient et sans fatigue;

2° Dans les états subaigus et chroniques, il diminue le nombre des mictions, ainsi que les douleurs ;

3° Dans les affections aiguës, principalement dans la tuberculose aiguë, il accroît l'envie d'uriner.

B. — *Au point de vue objectif.*

1° L'élévation de la diurèse est manifeste; elle est surtout surprenante dans la pyélite et la pyélo-néphrite;

2° Par suite d'une augmentation simultanée de l'urine diluée due à une sécrétion urinaire intense, les voies urinaires sont soumises à un lavage intense qui entraîne rapidement au dehors les microbes qui y sont accumulés.

3° Une destruction accélérée et un entraînement de l'épithélium désagrégé, qui fournit un excellent terrain de culture pour les microbes et une régénération active de cet épithélium;

4° *Augmentation de l'acidité urinaire, changement respectif de la réaction alcaline en une réaction acide ou au moins neutre;*

5° Il empêche la décomposition de l'urine dans les états toxiques des maladies infectieuses et il évite ainsi le développement de processus inflammatoires dans les voies urinaires.

6° Action antiparasitaire, conditionnée en partie, indirectement par les circonstances et les propriétés énoncées ci-dessus (celles qui consistent à empêcher la décomposition et la fermentation putride des urines), et, en partie, directement par l'action bactéricide inhérente au camphorate d'hexaméthylènetétramine;

7° Il possède la propriété de dissoudre l'acide urique.

Au sujet de cette dernière propriété, nous avons prouvé par nos expériences *in vitro,* et par les deux tableaux résumant nos essais, que le camphorate d'hexaméthylènetétramine était plus lithiasique que l'hexaméthylènetétramine. De même, quant aux propriétés parasitaires. S'il est vrai, comme l'a prouvé Nicolaïer, qu'à doses égales, on donne une action plus énergique à l'urotropine, en acidifiant simultanément l'urine à l'aide de benzoate de soude et de l'acide phosphorique, pourquoi, rationnellement, un sel, comme le camphorate d'urotropine, qui contient déjà dans ses éléments l'acide camphorique, ne serait-il pas un désinfectant plus énergique.

Nous avons vu, dans notre observation sur le traitement *d'un cas d'incontinence d'urine par l'amphotropine,* que sur l'urine en question, l'acide camphorique s'était montré aussi énergique que l'acide phosphorique employé par le professeur Jeanbrau, dans un cas du même genre.

Nous avons vu également dans nos diverses analyses d'urines qu'au point de vue microbicide (action

sur les gonocoques, sur les streptocoques), l'amphotropine était douée d'une action plus rapide que celle de l'urotropine.

La dernière critique qu'on pourrait nous faire, serait de nous demander pourquoi un simple mélange d'acide camphorique et d'urotropine n'aurait pas une action aussi énergique que celle du camphorate d'hexaméthylènetétramine.

Nous répondrons que l'amphotropine renferme les composants de ce mélange, sous forme d'un sel à individualité chimique, qui, tout en conservant ses actions bilatérales qui se renforcent mutuellement, présente une meilleure solubilité et une plus grande tolérance,

Il faudrait 1 gramme d'acide camphorique plus 0 gr, 50 d'hexaméthylènetétramine, pour avoir le même effet qu'un gramme d'amphotropine.

Il résulte, nous l'avons vu, de toutes nos observations, avec preuves à l'appui, que l'amphotropine, plus active, plus antiseptique que l'urotropine, tout en restant aussi tolérable qu'elle pour l'organisme, constitue un médicament certainement supérieur à tous les antiseptiques urinaires déjà connus.

Vu : *Le Président de la thèse,*

J. Hérail.

Vu : *Le Doyen,*

Curtillet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Alger, le 15 janvier 1914.

Le Recteur,

E. Ardaillon.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et THOMAS. — Dosage approximatif des chlorures urinaires (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*).

ALBARRAN. — Le rein des urinaires. Thèse de Paris, 1889.

ALBARRAN. — *Traité de Chirurgie*, t. IX.

ALBARRAN et HALLÉ. — Note sur une bactérie pyogène et sur son rôle dans l'infection urinaire (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 21 août 1888.)

ALBARRAN, HALLÉ et LEGRAIN. — Des infections vésicales. (*Annales des Maladies des organes génito-urinaires*, XVI. 1898, p. 1159.)

ARTHUS. — Précis de chimie physiologique, 6e édition. Paris, 1909.

BARD. — Précis des examens de laboratoire employés en clinique. Paris, 1908.

BARDET. — Recherches sur l'action thérapeutique de quelques dérivés du formol. (*Comptes rendus de la Société de thérapeutique*, 1894.)

BECKERT. — Verwandbarkeit des reinen Harnstoffes als Diureticum (*Prag. med. Wochenchr.*, 1897).

BEZANÇON. — Précis de microbiologie clinique, 2e édition. Paris, 1910.

BLAREZ. — L'urine au point de vue chimique et médical, 2e édition. Paris, 1910.

L. Casper. — Propriétés et indications de l'urotropine (*Berliner klinische Wochenschrift.*)

J. Castaigne. — Maladies des reins. Paris 1912.

Chauffard. — L'urotropine dans le traitement de la fièvre typhoïde (*Semaine médicale,* 8 mars 1911).

Clado. — Etude sur une bactérie septique de la vessie. Thèse de Paris, 1877.

Doyen. — Sur les bactéries de l'urine (*Bulletin de l'Académie de Médecine,* XVI, 1889).

Gautrelet. — Physiologie uro-séméiologique, Paris.

F. P. Guiard. — L'urotropine et l'helmitol (*Ann. des maladies des org. gén.-urin.*, 1905).

F. Guyon. — Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires, 4e édition. Paris, 1903.

Hallé. — De l'infection urinaire (*Bull. de la Soc. anat.*, 1887, p. 610).

Huchard et Fiessinger. — Clinique thérapeutique du praticien. Paris, 1912.

Jeanbrau. — Trois cas d'incontinence d'urine guéris par l'acidification des urines. Communication à la Société des sciences médicales de Montpellier, séance du 2 juillet 1909 (*Montpellier médical,* t. XXIX, 1909, p. 300).

Krögius. — Note sur un bacille pathogène trouvé dans les urines pathologiques (*Soc. de Biol.*. 25 juillet, 1890).

Krögius. — Sur la bactériurie (*Ann. des mal. des org. gén.-urinaires,* 1894, p. 196.

Lamy et Mayer. — Etudes sur la diurèse (*Journal de physiologie et de pathologie générales,* 1906).

Mairet. — Recherches sur la diurèse (*Montpellier médical,* 1879-1880).

A. Manquat. — Traité élémentaire de thérapeutique, 6e édition, t. I et t. II. 1911-1912.

MELCHIOR. — Die Bedeutung der *Bacterium coli* für die Pathologie der Harnewege (*Centralbl. für Krankheit. der Sex. und Harnorgane*, VII, 1897, p. 229).

MISTIAEN. — L'amphotropine, nouvel antiseptique des maladies urinaires (*Revue Belge d'urologie et de dermato-syphiligraphie*, 1912, p. 268).

MORELLE. — Etude bactériologique sur les cystites (*La cellule*, 1892).

NEUMAYER. — Sur la thérapeutique de la diathèse urique.

A. NICOLAIER. — Sur l'emploi thérapeutique de l'urotropine (*Centralbl. f. die. mediz. Wissenschaften*, 1894, p. 51).

PLUYM et LAAG. — Der *Bacillus coli communis* als Ursache einer Urethritis (*Centralbl. für Bakt., XVII*, 1895, p. 233).

E. REMÈTE. — Sur l'antisepsie des voies urinaires (*Bulletin général de thérapeutique*, t. 164, 1912. Traduit de l'allemand par le Dr Gillot).

A. ROBIN. — Traité de thérapeutique appliquée. Traitement des infections urinaires.

ROVSING. — *Die infectiöse Krankheiten der Harnwege*. Berlin, 1898.

SOLAGROUP. — De l'action du camphorate de pyramidon dans la fièvre typhoïde. Thèse d'Alger, 1910.

VAN TIEGHEM. — Recherches sur la fermentation de l'urée et de l'acide hippurique (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. LVII. 1864, p. 219).

P. YVON. — Manuel clinique de l'analyse des urines, Paris 1901.

IMP. F. MONTÉGUT. — AGHA-ALGER (TÉL. 8-63)